

【補助事業概要の広報資料】

補助事業番号 26-105
補助事業名 平成27年度
次世代移植・再生医療のための臓器のゆりかごの開発 補助事業
補助事業者名 首都大学東京大学院 理工学研究科・准教授 小原弘道

1 研究の概要

移植医療は、疾患臓器によっては唯一の治療の希望であり、根治治療が可能であり、そのQOL (Quality of life) も高く期待の高い医療の一つである。しかしながらこうした期待は高いものの、世界的にドナー不足は深刻である。中でも、透析装置などの臨床用の臓器機能補助装置や人工心臓などの代替医療機器の確立されていない肝臓においては、倫理的・医療的に課題のある生体間移植はあるものの、原則的には脳死ドナーに頼らざるをえず、移植可能臓器の確保は深刻な課題である。この解決策として医薬工学の連携による新しい機械技術を用いて、従来は移植の難しい心臓の停止したドナーからの臓器移植への期待がある。しかしながら、心臓停止後の機能劣化の著しい肝臓においては保存条件に厳しい限界があり、また移植後の虚血再灌流障害も高頻度に出現することが予想され予後不良の可能性が高い。この従来は利用の難しい臓器を本申請で開発する「臓器のゆりかご」を利用することで臓器機能を維持し、診断し、さらには機能回復をはかった上で移植をおこなうことが可能となれば、いままではつなぐことのできなかつた「いのちのおくりもの」を確実につなぐことが可能になり、ひとりでも多くの患者の方に希望を届けることが可能となる。一人でも多くの命をつなぐために条件のきびしい臓器を安全に確実に移植可能とする次世代型移植医療技術の確立が求められている。また、幹細胞を活用した再生医療への期待が高まるなか、分化細胞から臓器への展開のためには克服すべき大きな壁がある。ボトムアップに頼るのみならず細胞と臓器をつなぐことによる、再生医療技術の飛躍が求められている。

本研究では、これらの実現のためにすでに、欧米では臨床利用の始まっている現在開発を進めている臓器灌流保存技術を発展させ、「臓器のゆりかご」を開発、確立をした。

2 研究の目的と背景

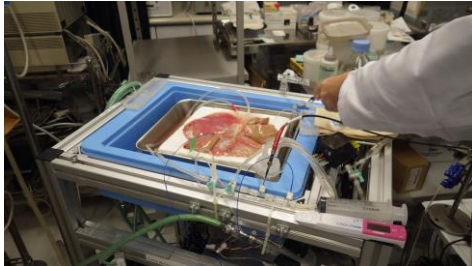
移植医療とはドナーからの臓器をおあずかりし、患者の機能不全臓器と置換することで、いのちをつなぐことが可能となる医療であり、免疫抑制剤などの管理技術の確立によって確立された医療となっている。特に、根治療法であり、移植後の高いQOLも大きく期待される医療であり、生きる希望を届けるのみならず、医療費の削減効果など幅広い効果が知られている。しかしながら、国内外において、移植医療への期待は高いものの、臓器不足の問題は世界的な課題となっており、特に国内においてはお預かりすることが可能な臓器がきちんと患者の方に届かない深刻な状態がある。こうしたなか、30万人もの透析患者をはじめ、肝炎患者など臓器不全に対する医療費は膨張し続けており、移植への期待はあるものの希望をつなぐことができない現実がある。特に、国内において移植が唯一となる疾患を有する患者数と移植可能として提供される臓器数のかい離は非常に厳しく、移植を待機したまま命を失う患者も多い。この移植臓器不足の解決策の一つとして、欧米では臓器機能低下のリスクを有する適用基準外の臓器を受け入れ、いわゆる適用基準の境界にあるマージナルドナーの適応拡大が求められている。しかしながら、マージナルドナーからの臓器は標準的な臓器に比較して保存条件に厳しい限界があり、また虚血再灌流障害も高度に出現する。このマージナルドナーからの臓器を少しでも良い保存状態で維持し、さらには機能回復をはかった上で移植をおこなうことが可能となれば、ドナー不足に対する解決策のみならず、ドナーの貴重な臓器提供の意思を無駄にすることなく、より多くの、より良い移植を実現することが可能となる。さらに、従来は移植に提供するにはリスクの高い心停止後のドナーから摘出された臓器（DCD: Donation after Cardiac Death）も移植可能となることは、臓器不足解決策の一つとして大きく期待される。

このような背景の中、腎移植においては、臓器灌流保存装置を用いた低温灌流保存法が提案され、海外では臨床利用されている。その効果についての報告(比較文献1)はなされてはいるものの、まだ様々な検討課題が残されている。特に、心停止後の状態の悪い臓器の機能維持可能な灌流保存法は確立されておらず、本申請提案の臓器灌流機能回復・再生装置が利用可能となれば、臓器不足に対して非常に大きな貢献が可能となる。現在多くの場合、ドナーの尊い「いのちのおくりもの」である臓器提供の意思も、その状況から移植適用することはできず、いのちをつなぐことはできずにいる現状がある。一つでも多くの「いのちのおくりもの」である臓器が移植されることを、日本のものづくりの知恵で支えることができるにもかかわらず、未だそのような医療機器が存在していない現状がある。

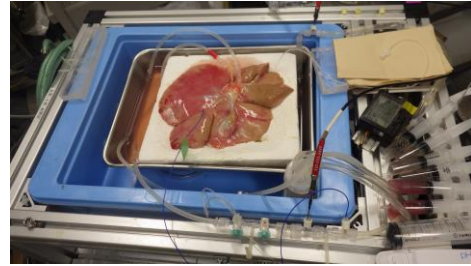
3 研究内容

(1) 次世代移植・再生医療のための臓器のゆりかごの開発

(URL <http://www.comp.tmu.ac.jp/obaken/>)



(a) 臓器内に保存液を体外で灌流



(b) 各種検査を体外で実施

写真 次世代移植・再生医療のための臓器のゆりかごの開発

臓器灌流機能再生装置を開発することにより、一人でも多くの方により良い臓器を届け、一人でも多くの命を救うことが本研究の最終目標である。この最終目標実現のために、本申請においては、臓器灌流機能再生装置の可能性を検証し、本装置を臨床現場に届けるための入り口として機能再生条件の確立ならびにプロトタイプ臓器灌流機能再生装置作製を目的とする。

臓器灌流機能再生装置とは、臓器移植において現在広く一般に用いられている氷温中の臓器保存液に浸漬するだけの単純冷却法に代わり、臓器内に灌流を行うことで老廃物を除去し保存状態を維持することを目指し研究が進む臓器灌流保存法を、さらに一歩進め、灌流により、臓器の機能を評価し、さらにそれにもとづき機能低下する臓器の機能を機能再生することが可能な装置である。

ドナー不足に対する強力な解決策の一つとして単純冷却に替わる臓器灌流保存法が注目を集めている。灌流保存により保存状況を改善し機能低下のリスクを有する適用基準外の臓器との境界であるマージナルな臓器の移植可能性を拡大し、心停止ドナーなど状態の悪いグラフトを移植可能な状態へ機能再生することが可能となれば、移植可能臓器の数を飛躍的に増加させることが可能となる。本研究では、腎臓における従来の灌流保存法に関する研究をふまえ、腎臓のみならず肝臓も含めた臓器を対象として、保存だけではなく、臓器機能評価、機能改善・向上が可能な臓器灌流「機能再生」装置への展開を目指した基礎研究を行った。

4 本研究が実社会にどう活かされるかー展望

臓器不足が唯一の課題となっている移植医療において、本研究はこの課題を打破する起爆剤となることが期待される。すなわち従来は移植の難しかった臓器を移植可能とした移植の判断に難しかった臓器を評価可能になることで、今までいかしきられていなかったいのちの贈り物を確実に、待機されている患者の方に届けることが可能となる。現在研究ステ

ージであり、臨床での利用に向けてはいくつかのハードルを越えていく必要があるが、一つでも多くの臓器を移植可能とすることで、ひとりでも多くの方のいのちをつなぐことが可能となる。移植待機患者の方の笑顔の一つでも多く、社会に広げていくお手伝いが出来ると考えている。

5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

本研究は、研究歴において今までの研究成果を具体化させることのできる非常貴重な機会であった。今後本研究成果を基盤として、一層の研究を進展していく予定であり、本助成事業に心より感謝をするものである。

6 本研究にかかわる知財・発表論文等

1. 複合的戦略による心停止ドナーからの移植臓器有効利用の研究，灌流型臓器保存を中心にした機能再生の試み，松野 直徒，古郡 茉利子，渡邊 賢二，庄中 達也，孟 玲童，今井 浩二，暮地本 宙己，渡部 剛，田崎 嘉一，西川 祐司，小原 弘道，絵野沢 伸，古川 博之，Organ Biology, Vol. 22, No. 2 p. 121-127., 2015/10
2. 肝臓灌流保存における酸素供給条件，小原弘道，松野直徒，絵野沢伸，平野俊彦，水沼博，Organ Biology, Vol. 21, No. 2(2014), pp. 166-170.
3. Rewarming Preservation by Organ Perfusion System for Donation After Cardiac Death Liver Grafts in Pigs, N. Matsuno, H. Obara, R. Watanabe, S. Iwata, S. Kono, M. Fujiyama, T. Hirano, H. Kanazawa, S. Enosawa, Transplantation Proc., Vol. 46, Issue 4(2014), p1095-1098.

特許出願] 臓器保存装置、血流判定装置及び血流状態の判定方法

出願番号：2015-043022 出願日：2014年3月4日

7 補助事業に係る成果物

<http://www.comp.tmu.ac.jp/obaken/> (URL)

8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名： 首都大学東京 大学院 理工学研究科 小原研究室 (オバラ)

住 所： 〒192-0397

東京都八王子市南大沢 1-1

申 請 者： 准教授 小原 弘道 (オバラ ヒロミチ)

担 当 部 署： 准教授 小原 弘道 (オバラ ヒロミチ)

E-mail： obara@tmu.ac.jp

U R L： <http://www.comp.tmu.ac.jp/obaken/>